

Contribution à la pénicillothérapie oculaire

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 12 Juillet 1946

PAR

Jacques MERCADIER

Né à Cape tang (Hérault)

le 1er Janvier 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

MM. DEJEAN, Professeur, *Président.*

*Examineurs
de la thèse*

JANBON, Professeur.

HARANT, Professeur.

CADERAS DE KERLEAU, Agr.

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE J. RAMADE ET FILS

36, Cité Industrielle, 36

1946

100 JACQUE

CONTRIBUTION
A LA PÉNICILLOTHÉRAPIE OCULAIRE

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 62

Contribution à la pénicillothérapie oculaire

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 12 Juillet 1946

PAR

Jacques MERCADIER

Né à Capestang (Hérault)

le 1er Janvier 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

MM. DEJEAN, Professeur, *Président*.

Examineurs
de la thèse

JANBON, Professeur.

HARANT, Professeur.

CADERAS DE KERLEAU, Agr.

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE J. RAMADE ET FILS

36, Cité Industrielle, 36

1946

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires ;

Anatomie.....	MM. J. DELMAS.
Histologie.....	TURCHINI.
Physiologie.....	HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie.....	CRISTOL.
Physique médicale.....	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale.....	BAUMEL.
Microbiologie.....	N....
Histoire naturelle médicale et parasitologie.....	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	PAGES.
Thérapeutique et matière médicale.....	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	PUECH.
Hygiène.....	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale.....	VIDAL.
Technique opératoire et chirurgie expérimentale.....	ROUX.
Pathologie et propédeutique chirurgicale.....	MOURGUE-MOLINES.
Pathologie médicale et clinique propédeutique.....	BOULET.
Clinique médicale.....	L. RIMBAUD.
—	GIRAUD, <i>doyen</i> .
—	MASSABUAU.
Clinique chirurgicale.....	LAPEYRE.
—	N....
Clinique obstétricale.....	EUZIÈRE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	BOUDET.
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge.....	MARGAROT.
Clinique de dermato-syphiligraphie.....	ETIENNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	JEANBRAU, <i>assesseur</i> .
Clinique des maladies des voies urinaires.....	AIMES.
Clinique gynécologique.....	DEJEAN.
Clinique ophtalmologique.....	TERRACOL.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale.....	

Chargés de cours :

Anatomie.....	LAUX.
Histologie.....	GRANEL.
Radiologie.....	LAMARQUE.
Chimie.....	N....

Professeurs honoraires

MM. BERTIN-SANS, CABANNES, GALAVIELLE, VIRES,
VILLARD, GRYNFELTT, RICHE.

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.		MM.
Microbiologie.....	CARRÈRE, <i>agrégé</i> .	Clin. de la tuberc... VIDAL, <i>professeur</i> .
Pharmacologie.....	HARANT, <i>professeur</i> .	Pathologie chir.... TRUC, <i>agrégé</i> .
Pathologie médicale	BOUCOMONT, <i>agr.</i>	Accouchements..... CADERAS
—	BERT, <i>agrégé</i> .	DE KERLEAU, <i>agr.</i>
Propédeutique méd.	P. RIMBAUD, <i>agr.</i>	Stomatologie..... HOUPERT, <i>d. en méd.</i>
Clin. des mal. cont.	JANBON, <i>professeur</i> .	

Agrégés en exercice

MM.		MM.
Médecine.....	P. RIMBAUD.	Bactériologie..... CARRÈRE.
—	BOUCOMONT.	Accouchements CADERAS
—	BERT.	DE KERLEAU.
—	LAFON, <i>chargé d'agr.</i>	Physiologie..... LOUBATIÈRES,
Urologie.....	TRUC.	<i>chargé d'agr.</i>



A MES PARENTS

A MA SŒUR, A MON BEAU-FRÈRE

A MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DEJEAN
PROFESSEUR DE CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE A LA FACULTÉ
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE

*Qui m'a fait l'honneur de me
confier le sujet de ce travail. Qu'il
trouve ici le témoignage de ma re-
connaissance pour les conseils qui
ont guidé mes premiers pas en Oph-
talmologie.*

A MON JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JANBON
PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARANT
PROFESSEUR D'HISTOIRE NATURELLE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ
CADERAS DE KERLEAU
PROFESSEUR AGRÉGÉ DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX DE BEZIERS

MONSIEUR LE DOCTEUR MOURRUT

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

MÉDECIN-CHEF DU SERVICE DE MÉDECINE

MONSIEUR LE DOCTEUR PONCET

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

MÉDECIN-CHEF DU SERVICE DE PHTISIOLOGIE

MONSIEUR LE DOCTEUR BARNAY

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE

DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

MÉDECIN-CHEF DU SERVICE DE MÉDECINE INFANTILE

MONSIEUR LE DOCTEUR P. DAURE

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE

DES HOPITAUX DE BORDEAUX

MÉDECIN-CEP DU SERVICE D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

*A qui je dois le meilleur de mes
connaissances en médecine, phtisio-
logie, pédiatrie et oto-rhino-laryngo-
logie.*

*Qu'ils trouvent ici l'expression de
ma gratitude.*

A MES CAMARADES D'INTERNAT DES HOPITAUX
DE BEZIERS

A MES AMIS

CONTRIBUTION A LA PENICILLOTHERAPIE OCULAIRE

INTRODUCTION

Les sulfamides et la Pénicilline constituent les deux armes modernes les plus puissantes dans la lutte antimicrobienne.

Dans les domaines médical et chirurgical l'usage de la Pénicilline multiplie les guérisons spectaculaires comme celle de l'endocardite maligne à évolution lente ou maladie de JACCOUD-OSLER, des diverses septicémies. En Ophtalmologie aussi on cite, chaque semaine, des succès foudroyants. Cependant en dehors des articles documentés de DUBOIS-POULSEN, parus dans les *Annales d'Oculistique*, de mars et de décembre 1945, nous n'avons trouvé aucune publication française importante sur ce sujet. Force est d'aller puiser des renseignements dans les revues Anglo-Américaines que la guerre n'a pas permis de recevoir pendant la période de mise au point de la Pénicillothérapie.

Aussi nous proposons-nous dans ce travail, à l'occasion de la publication des premiers résultats obtenus, dans le service de M. le Professeur DEJEAN, à la Clinique Ophtalmologique des Hôpitaux de Montpellier, de passer en revue les travaux d'Outre-Atlantique que nous avons pu nous procurer grâce au service des micro-films du centre national de la recherche scientifique.

Nous avons l'intention de faire une étude rapide de la pénicilline : de son histoire en général, de son histoire Ophthalmologique surtout.

Nous envisagerons ensuite les expériences qui ont permis la mise au point pratique du traitement, enfin l'étude clinique, en particulier les résultats de notre propre expérience locale.

CHAPITRE PREMIER

LA PÉNICILLINE

HISTORIQUE

L'histoire de la Pénicilline est liée à celle des substances antibactériennes et comprend trois étapes :

Première étape. — En 1877, PASTEUR et JOUBERT constatent que la naissance des colonies du Bacille de l'anthrax est fortement entravée lorsque les bouillons de culture sont contaminés par les bactéries de l'air.

Un peu plus tard, en 1899, EMMERICH et LÆW extraient du milieu de culture de *Bacillus Pyocyaneus* une pyocyanase capable d'entraver la croissance de certains germes, tels que ceux de l'anthrax et de la diphtérie.

Deuxième étape. — En 1928, FLEMING, étudiant le staphylocoque, constate au bout de quelques jours, après un ensemencement, la présence de moisissure sur la gélose. Au voisinage de la moisissure les colonies microbiennes avaient disparu. Il identifia le champignon en cause comme étant le *Penicillium Rubrum*. Ce n'est qu'en 1932, que la moisissure fut identifiée par CHITERBUCKAM, *Penicillium notatum* WESTLING. FLEMING constate que la substance produite par le cham-

pignon inhibe divers germes pathogènes pour l'homme, qu'injecté au lapin, le bouillon de culture ainsi préparé n'est pas plus toxique qu'un bouillon ordinaire. Une tentative de purification fut faite par CLUTTERBUCK, LOVELL et RAISTRICK. Ces auteurs constatent que le bouillon perd toute activité antibiotique après évaporation, que la substance active est extrêmement instable et thermolabile. La purification s'avère donc difficile, les applications en thérapeutique, fort compromises.

Troisième étape. — En 1938, CHAIN et FLOREY, de la célèbre Ecole d'Oxford, entreprennent une étude des substances antibactériennes et portent leur choix sur l'étude du *Bacillus Pyocyaneus* et de *Penicillium notatum*. Miss SCHENTAL obtient avec le *Bacillus Pyocyaneus* trois substances antibactériennes très toxiques, mais les expériences avec *Penicillium notatum* furent plus heureuses.

C'est en 1939, que FLOREY, ABRAHAM, CHAIN et HEATLEY obtiennent une pénicilline presque pure qui lui donne droit de cité en clinique. C'est alors l'ère de l'expérimentation sur les animaux, des applications thérapeutiques et de la réalisation industrielle développée par les besoins des armées. Enfin la diffusion du produit a permis de le mettre à la disposition des hôpitaux civils du monde entier et espérons qu'elle sera bientôt mise à portée du praticien.

Dans les maladies de l'œil, c'est FLOREY qui, en 1941, fait paraître les premiers résultats acquis. En mars 1943, il rapporte dans *The Lancet* une série de succès sur les blépharites, les kératites, les conjonctivites et les affections du sac lacrymal. BODENHAM, en 1943, tarit la pullulation microbienne des brûlures des paupières et de la cornée avec une pomade contenant 100 unités Oxford par gramme. SORSBY, en décembre 1943, publie des guérisons d'ophtalmie gonococcique du nouveau-né.

En même temps LYONS et BERENS constatent que les irido-cyclistes et les chorio-rétinites sont peu influencées.

FLOREY, CASHELL, GRIFFEY, HERREL, BARKER publient d'heureux résultats sur des affections variées.

L'étude expérimentale a été réalisée en 1942, 1943, 1944, par ROBSON et SCOTT sur la cornée du lapin chinchilla, tandis que l'étude de la pénétration du produit dans le globe oculaire a été faite par STRUBBLE et BELLOWES pour la voie générale, par VON SALLMAN et MEYER pour les applications locales.

Nous étudierons leur travaux ultérieurement.

Depuis la fin des hostilités les Société scientifiques et les revues françaises ont publié de nombreuses observations dont le point a été fait au Congrès de la Pénicilline, à Paris, en mai 1946. Au Congrès de la Société Française d'Ophtalmologie quelques jours plus tard deux communications ont été présentées sur ce sujet.

ORIGINE

CLUTTERBUCK, en 1932, identifie la moisissure en cause comme étant le *Penicillium Notatum* Westling, hyphomycete conidiofore en brosse, poussant sur un milieu voisin de celui de Czapek Dox :

No ³ Na.	3 grammes
Po ⁴ KH ²	1 gramme
KCl.	0 gramme 50
SO ⁴ Mg H ² O	0 gramme 500
SO ⁴ FE H ² O	0 gramme 01
Glucose.	40 grammes
H ² O distillée. Q.S.P.	1.000 p.

1 cm³ de milieu fournit de 2 à 6 unités, mais seule la souche FLEMING serait productrice de Pénicilline.

Nous n'envisagerons pas ici la production industrielle de la Pénicilline qui dépasse le cadre de notre sujet.

Propriétés Physiques et Chimiques

Le produit a été obtenu par W. ALTAMERE sous forme cristallisée. Ce sont des cristaux jaune orangé foncé. La Pénicilline est insoluble dans l'éther, soluble dans l'eau, les solutions salines, l'alcool, l'acétate d'amyle, le benzène.

C'est un produit instable, très hygroscopique. Il doit être conservé dans un milieu très sec et au-dessous de + 5°.

On l'obtient sous forme de sels en général : Sel de Baryum dont le poids moléculaire serait de 640. Sa formule chimique n'est pas à l'heure actuelle strictement définie et correspondrait d'après ABRAHAM et CHAIN à :



D'après CATCH, COOK et HEILBRON à :



Il existe aussi des sels de Strontium et de Calcium.

Dosage

Les diverses méthodes de dosage de la Pénicilline sont fondées sur son action biologique et sont basées sur son action inhibitrice sur une souche microbienne donnée.

LEVADITI donne la définition suivante de l'Unité biologique ou Unité Oxford ou Unité FLOREY : « Une unité Oxford est la quantité de Pénicilline (en poids) qui, dissoute dans 50 cc. de bouillon, à base d'extrait de viande, inhibe entièrement la poussée d'une souche étalon de staphylocoques ».

A la conférence de Londres, en 1944, un étalon a été choisi. Le sel de sodium donné titre 1650 U par milligramme. Donc :

$$\text{V. O} = \frac{1}{1650} \text{ mmgr.}$$

Activité

L'activité primordiale de la Pénicilline s'exerce contre le Staphylocoque, mais elle s'étend aux cocci à gram positif, à deux cocci à gram négatif : le gonocoque et le méningocoque, à beaucoup de bacilles à gram positif, aux spirochètes.

Voici résumés dans ces tableaux que nous empruntons à l'ouvrage de MARTIN, SUREAU, NITTI et BERROD, les champs d'action du produit :

Microorganismes sensibles *Microorganismes non sensibles*

Staphylocoques	{	Pyogène	Bacille de Koch
Staphylocoques		Viridans	Bacille de Yersin
Pneumocoques		Hémolytique	Strepto. fœcalis
Bacillus Anthracis			Certains staphylo blancs
Bacille tétanique			Groupe typhoparathyphique
Corynebact. diphteriæ			Samonella
B. diphtéroïdes			Bactérium coli
B. catharralis			Groupe dysentérique
Clostridium Welchi			Vibrion choleraë
— septique			Ps pyocyanique
— œdématiens			Protéus vulgaris
— histoliticus			B. Abortus
— sardellij			B. Melitensis
— novy			B. suis
B. Sporogenes			B. Friedlander
B. Subtilis		Hémolytique	{ ducreti pertusis influenzæ
Lactobacillus			
Gonocoque			
Méningocoque			Aerogenes
			B. pleuropleumonix du rat
<i>Champignons et levures</i>			
Actinomyces			
Monilia	{	Albicans	
		Krucci	
		Candida	
<i>Spirochètes</i>			
Leptospira ictéro hemorrhagiæ			
Leptospira grippotyphosæ			

Treponema pallidum

Fièvre récurrente

Sodokv

Spirille de Vincent

Rickettsies

R. Typhus murin

R. Typhus humain

Virus

Ornithose

Lymphogranulomatose inguinale

Psittacose

Influenzæ

Vaccine

Avec des solutions de Pénicilline de concentrations variables on s'aperçoit que tous ces microbes n'ont pas la même sensibilité vis à vis du produit. Le plus sensible est le gonocoque, détruit avec une concentration de 20^{-6}

Mode d'Action

Ce n'est pas un antiseptique, mais un *bactériostatique* qui empêche la reproduction du germe en atténuant sa virulence, mais en laissant à l'organisme le soin de le détruire.

La Pénicilline n'agit que s'il y a multiplication du germe. D'après LEVADITI, elle agirait sur les centres de la division microbienne.

CHAPITRE II

ETUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ACTION DE LA PÉNICILLINE SUR L'APPAREIL OCULAIRE

Dans la lutte contre les infections de l'œil on a utilisé ces dernières années les sulfamides soit par voie générale, après ingestion buccale, plus rarement par injections intramusculaires ou intra-veineuses ou par voie locale en collyre ou injection sous-conjonctivale.

L'étude expérimentale de la Pénicilline en ophtalmologie a été envisagée sous les mêmes angles. Des travaux ont été entrepris par RAMMELKAMPF et KEEFER, STRUBBLE et BELLOWS, LÉOPOLD et LA MOTTE, RYCROFT, VON SALLMAN et MEYER, TOWN, HUNT, d'où résultent de précieux enseignements.

Nous envisagerons successivement :

1. La tolérance de l'œil à l'administration locale ;
- 2° La pénétration de la Pénicilline après administration par voie générale et locale.
- 3° L'action de la Pénicilline sur les affections expérimentales chez les animaux.

I. — *Tolérance de l'œil à la Pénicilline en application locale.*

1. — *Collyre* : Des expériences de STRUBBLE et BELLOWS, parues dans *The Journal of the American Medical Associa-*

tion, en 1944, de KEYES publiées au Royal Collège of Surgeons, en mai 1945, il ressort que la conjonctive et la cornée de lapin supportent des concentrations de Pénicilline de l'ordre de 20.000 U. O. par centimètre cube ; des instillations de 10.000 U. O. par centimètre cube, toutes les cinq minutes, pendant une heure n'altéreraient pas l'épithélium cornéen étudié à la fluorescéine et à la lampe à fente ; chez l'homme une concentration de 10.000 U.O. est supportée sans aucun inconvénient instillée toutes les deux heures pendant cinq jours d'après KEYES, mais d'après SORSBY des instillations répétées de 5.000 U. O. par centimètre cube provoquent une conjonctivite tandis que des solutions à 2.500 U. O. sont sans danger. Nous pensons qu'une concentration de l'ordre de 5.000 U. O. par centimètre cube, instillée toutes les deux heures, concentration employée à la Clinique Ophtalmologique de Montpellier, chez nos malades est une dose moyenne bien tolérée qui ne nous a causé aucun ennui.

2. — *Injectons sous-conjonctivales*: STRUBBLE et BELLOWES d'une part, SORSBY de l'autre, s'accordent pour constater chez le lapin qu'une injection de 2.500 U. O. dissoute dans 0,25 cc. de sérum salé, est bien tolérée tandis qu'une injection de 5.000 U. O. provoque du chémosis.

Chez l'homme 1.250 U. O., dans 0,5 cc. provoquent au bout de 24 heures, une importante hyperémie de la conjonctive, une deuxième injection est encore très pénible, mais au bout de trois jours, on peut constater une tolérance parfaite. Chez l'homme une dose journalière de 600 U. O. peut-être pratiquée.

3. — *Injection intra-camerienne* : le lapin supporte une injection de 200 U.O., dans 0,2 cc. de solution isotonique, sans incident. Pendant 24 heures, on constate un exsudat sur les bords de la pupille, qui disparaît au bout de trois jours.

Par contre une injection de 2.000 U. O. provoque un important iritis.

Chez l'homme, CASHELL, GRANT, LA ROCCA, MIETUS et RYCROFT, ont essayé ce mode d'administration : l'introduction de 50 U. O. a toujours été bien tolérée.

4. — *Injection intra-vitréenne* : seuls RYCROFT et LÉOPOLD, chez l'homme rapportent une tolérance de l'œil à des concentrations de 2 à 5.000 U. O. L'ensemble des expériences a donné chez l'animal des résultats désastreux : chez le lapin, quantité minime de Pénicilline détermine une opacité jaunâtre importante du vitré, tandis que 1.500 U. O. provoquent la formation de bandes fibreuses très denses amenant le globe oculaire à l'atrophie. VON SALLMAN, KEYES et GRANDI, rapportent chez l'homme une étude semblable. Nous n'avons pas eu l'occasion de vérifier ces assertions, ayant toujours évité l'injection intra-oculaire.

II. — *Pénétration et concentration de la Pénicilline dans le globe oculaire après administration par les diverses voies.*

A. — *Administration par voie générale* : injections intra-veineuses et intramusculaires.

Les expériences sont dûes à STRUBBLE et BELLOWS qui rapportent les faits suivants :

Sous anesthésie générale à l'Amytal de Soude, 12.800 U. O. par kilogramme de poids de l'animal (solution à 200.000 U. O. par cc.), sont injectées par voie intraveineuse.

Au bout de 15 minutes, du sang est prélevé, l'œil est énucléé : l'humeur aqueuse est aspirée et le globe disséqué en ses éléments : cristallin, humeur vitrée, cornée, sclérotique, choroïde, rétine. Des titrages de Pénicilline sont effectués sur ces éléments ; STRUBBLE et BELLOWS font les remarques suivantes :

1. La Pénicilline pénètre rapidement dans le globe.
2. Après 5 minutes, la concentration est maxima dans les tissus chorio-rétiniens et dans les muscles de l'œil.
3. Après une brusque augmentation initiale elle s'abaisse rapidement dans l'humeur aqueuse.
4. Dans la conjonctive et la sclérotique pauvrement irriguées, la concentration monte lentement et continuellement jusqu'à la fin de la première heure.
5. On peut classer les éléments oculaires d'après leur teneur en Pénicilline de la façon suivante : muscles, sclérotique, conjonctive, sang, chorio-rétine, humeur aqueuse, vitré (moins de 0,2 U. O. par gramme) ; le cristallin n'en contient pas. Les larmes contiennent 3,19 U. O. au bout d'un quart d'heure. Pour RAMMELKAMPE, KEEFER, pour FLOREY, elles n'en contiendraient pas.

Ces expériences nécessitent des doses énormes de Pénicilline hors de proportion avec celles que nous employons en clinique.

Des expériences ont été faites aux doses thérapeutiques par STRUBBLE et BELLOWS : 1.500 U. O. sont injectées à un chien, en 3 fois, à 2 heures d'intervalle. Au bout de 6 heures, les analyses sont toujours négatives sauf dans deux cas qui indiquent la présence de traces. Des résultats semblables sont rapportés par LÉOPOLD, LA MOTTE et RYCROTT, après injection intra-musculaire.

VON SALLMAN et KEYES, TOWN et HUNT ont étudié les rapports existant, après injection intra-musculaire, entre la concentration du sang en Pénicilline et la concentration de l'humeur aqueuse. De leurs travaux, il ressort que la Pénicilline se trouve dans l'humeur aqueuse en quantité minime par rapport à celle du sang ; que des doses massives et répétées sont nécessaires pour augmenter de façon appréciable le ni-

veau de l'humeur aqueuse. Ils ont enfin constaté que la paracentèse de la chambre antérieure provoque la formation d'une humeur secondaire contenant un taux de Pénicilline, voisin de celui du sang. Cette dernière donnée, intéressante scientifiquement, nous paraît inapplicable au traitement des affections de l'œil.

La voie générale nécessite donc des doses énormes de produit. Elle n'est donc pas une méthode clinique courante. Nous dirons cependant plus loin qu'elle peut être, la seule chance d'accès aux tissus chorio-rétiniens.

B. — Administration par voie locale :

1. — Concentration après applications de bains cornéens : STRUBBLE et BELLOWS introduisent une solution contenant 20.000 U. O. par centimètre cube dans le sac conjonctival du lapin. Les paupières sont cousues et les yeux prélevés au bout d'une demi-heure, d'une heure et de trois heures. Les résultats sont les suivants :

	1/2 heure	1 heure	3 heures
Humeur aqueuse	3,32	4,18	14,12
Conjonctive	114,11	117,63	26,34
Cornée	46,23	90,42	27,47
Iris et Corps ciliaire	30,49	35,0	9,18
Humeur vitrée	0,92	1,95	Trace
Sclérotique	39,76	57,13	?
Rétine	Trace	Trace	?
Cristallin	0	0	0

(Concentration en U. O. par gr. ou cc.)

On constate donc des taux de Pénicilline beaucoup plus élevés que par la voie générale et en tout cas avec des doses plus faibles de produit : l'humeur aqueuse prend ici une couleur jaune ambrée ressemblant à une dilution de Pénicilline.

Toutes les parties de l'œil sauf le cristallin qui n'en contient pas du tout et la rétine, des traces, reçoivent du produit. L'application en simple collyre ne suffit pas pour obtenir un pouvoir bactériostatique. Il est nécessaire d'employer les bains cornéens.

2. — Concentration après ionisation :

La méthode a été mise au point par VON SALLMAN et MEYER. La technique est la suivante : deux solutions de Pénicilline sont instillées soit à 1.000 U. O. par centimètres cube soit à 5.000 par centimètre cube. On fait passer un courant de 2 milliampères pendant 5 minutes. On prélève les yeux traités et l'on constate :

Solution à 1.000 U. O. par cc. :

Humeur aqueuse	3,3 U.O.
Cornée	103,5
Iris	54,9

Solution à 5.000 U. O. par cc. :

	1 heure	4 heures	6 heures	8 heures
Humeur aqueuse	9,92	2,87	0,42	0,14
Cornée	266,7	80,3	73,3	
Iris	65,9			

Ces concentrations sont beaucoup plus fortes que les concentrations nécessaires pour obtenir une action bactériostatique et sont donc utilisables en clinique. Elles sont plus élevées que celles que nous donnent les bains cornéens, mais leur application est incontestablement plus difficile.

3. — Concentration après application de coton imbibé de solution de Pénicilline.

On imbibe des paquets de coton d'une solution à 20.000 U. O. par cc. que l'on place sur la cornée. On a les résultats suivants :

	1 heure	4 heures	6 heures
Humeur aqueuse	23,7	3,7	0,75
Cornée	728,9	89,7	30,2
Iris	461,1	49,9	

Concentration donc très élevée, mais gaspillage de produit et difficulté pour la cornée de supporter ces paquets.

4. — Concentration après application de « WETTINGS AGENTS » : Aerosols.

VON SALLMAN et MEYER auraient obtenu d'excellentes concentrations par mélange à la solution de produits augmentant la perméabilité de la cornée : la concentration obtenue serait cinq fois plus grande qu'avec des bains cornéens simples. Les substances employées sont : le chlorhydrate de supercaïne, le dibutyl sulfosuccinate de sodium (aerosol 1 B), le dincotyl sulfosuccinate de sodium (aerosol O.T.), le mélange aerosol 1 B. avec xylène, glycol et antipyrine (pénétrasol B.). L'aerosol 1 B. serait le meilleur « WETTING AGENT ».

5. — Concentration après injection sous-conjunctivale :

Les injections sous-conjonctivales sont douloureuses et nécessitent l'adjonction de novocaïne à 2 %. STRUBBLE et BELLOWS injectent 2.500 U. O. à un chien, sans inconvénient, tandis que 5.000 U. O. provoquent du chémosis. Voici après injection de 2.500 U. O., les résultats de STRUBBLE et BELLOWS; 1 heure 30 à 3 heures après injection :

Cornée	28 U
Vitré	1,95
Iris et corps ciliaire	10,8 à 26,3
Sclérotique	163,2 à 194,7
Conjonctive	106 à 449

Dans l'humeur aqueuse on retrouve des concentrations 40 fois plus élevées que par la voie générale.

LÉOPOLD et LA MOTTE rapportent des résultats voisins.

Nous ne parlerons pas des injections intracameriennes qui nous paraissent sans grand intérêt clinique et en tout cas font courir au malade un risque inutile ni des injections intravitréennes qui, comme nous l'avons vu plus haut, n'ont abouti qu'à des résultats désastreux.

III. — *Action de la Pénicilline sur les Lésions Expérimentales*

Les travaux expérimentaux sont dûs, d'une part, à ROBSON et SCOTT, d'autre part, à VON SALLMAN.

A. — Lésions expérimentales de la cornée :

ROBSON et SCOTT travaillent sur des yeux de lapin chinchilla. Ils provoquent la formation d'ulcères à hypopyon par le Staphylocoque et par le Pneumocoque.

1° Production et traitement de l'ulcère à hypopyon expérimental dû au pneumocoque chez le lapin : les yeux de lapin sont inoculés avec des cultures de pneumocoques de type 19, âgées de 6 à 15 heures. La Pénicilline employée titre 65 U. O. par cc., mais les auteurs n'indiquent pas la voie d'administration. Les résultats sont les suivants :

a) 1/3 des animaux meurent de septicémie à pneumocoque ;

b) Traitement commencé à la fin de la première heure :
12 lapins.

4 meurent les 3 premiers jours ;

7 : 24 heures après inoculation, naît une légère infiltration grisâtre de 2 mm² entourée d'œdème, de la conjonctive, mais ni iritis ni uvéite.

La cornée ne prend pas la fluoresceine.

Le 3^{me} jour, elle est totalement claire et saine.

1 présente un petit ulcère qui disparaît au bout de 15 jours, sans laisser de traces.

Chez les animaux témoins, un ulcère avec hypopyon se développe et se termine par un leucome très important.

c) Traitement au delà de première heure :

Au bout d'une heure des lésions de plus en plus importantes se développent. Le tableau suivant de ROBSON et SCOTT résume les résultats.

	Nombre d'animaux	Lésions minimes	Petites lésions	Lésions un peu sévères	Sévère	Très Sévère	Temps
Yeux traités		7	1	0	0	0	1 h.
Témoins	8	0	0	3	5	0	
Yeux traités		1	2	5	1	0	6 h.
Témoins	9	0	0	0	6	3	
Yeux traités		1	10	0	0	0	12 h.
Témoins	11	1	1	3	7	1	
Yeux traités		0	8	5	0	1	24 h.
Témoins	14	0	0	7	3	4	

On peut donc constater qu'appliqué jusqu'à la 12^{me} heure le traitement donne des résultats satisfaisants, tandis qu'au bout de 24 heures la fréquence des lésions graves augmente, cependant une étude comparative avec les sulfamides démontre que ces produits ne peuvent au-delà de 6 heures donner des résultats appréciables tandis que la Pénicilline agit encore au-delà de 24 heures.

2° Production et traitement de l'ulcère à hypopyon expérimental dû au Staphylocoque doré chez le lapin :

La concentration de Pénicilline employée n'est pas indiquée par les auteurs. Il s'agirait d'une Pénicilline dont l'aire d'action aurait 26 mm. de diamètre.

Les résultats, au bout d'une heure, sont résumés dans le tableau suivant comparativement avec une solution de Sulfamide à 30 %.

	Nombre d'animaux	Pas de traces	Petit Leucome	Leucome de 5mm cornéen peu vascularisés	Ulcération grave hypopyon	Perte de l'œil
Yeux traités		4	10	2	1	0
Pen. Témoins	17	0	1	9	5	2
Sul. Yeux traités		3	17	5	1	1
Témoins	27	0	6	9	5	7

ROBSON et SCOTT obtiennent donc une guérison à peu près parfaite dans 16 cas sur 17 traités par la Pénicilline, de même dans 25 cas sur 27 traités par les Sulfamides. Chez les animaux témoins 7 sur 17 dans le premier cas, 12 sur 27 dans le deuxième aboutissent à la perte de vision.

Au bout de 24 heures, le traitement est à peu près sans effet sur l'ulcère à hypopyon dû au staphylocoque doré.

De ces travaux il résulte que l'action de la Pénicilline est incontestable, mais nécessite une application précoce et autant que possible dans les six premières heures.

B. — Inoculation de la chambre antérieure :

1. Avec le Pneumocoque :

VON SALLMAN et MEYERensemencent la chambre antérieure avec des pneumocoques des types III, VII, X. Ils traitent ces yeux par l'ionisation et les bains cornéens avec des solutions de Pénicilline à 0,1 et 0,25 %.

Type III : cinq yeux traités 6 heures après l'inoculation, pendant 2 jours, sont totalement sains, tandis que cinq yeux témoins sont totalement perdus.

11 sur 12, traités après 12 heures sont conservés (Témoins : 2 sur 3 sont perdus).

Type VII : 9 sur 12, après 12 heures, traités, donnent de bons résultats (4 sur 4 témoins sont perdus).

Type X : 6 sur 6 sont guéris après 6 heures.

— 5 sur 6, après 12 heures (9 sur 12 témoins sont perdus)

2. Avec le Staphylocoque :

On obtient 15 guérison sur 24 au bout de 6 heures (19 témoins perdus sur 19).

C. — *Inoculation de l'humeur vitrée par le Staphylocoque doré.*

Au bout de 4 à 7 jours se développe une collection suppurée : 20 yeux témoins sont perdus, ainsi que 8 yeux sur 8 traités par les Sulfamides. Au contraire, 10 yeux traités au bout de 6 heures par une solution à 2.500 U. O. par centimètre cube en injections intravitréennes à 50 U. par injection guérissent ainsi que 10 yeux traités au bout de 12 heures avec, cependant, quelques opacités intravitréennes. 10 yeux traités au bout de 24 heures sont totalement perdus. LÉOPOLD rapporte des résultats identiques.

De ce chapitre expérimental nous pouvons tirer quelques conclusions importantes :

1. La Pénicilline est le plus efficace des Bactériostatiques comme l'indique une étude comparative avec les Sulfamides.

2. Dans les affections du segment antérieur de l'œil, la meilleure des voies d'administration est la voie locale sous les deux formes les plus simples : bains cornéens par instillations répétées, injections sous-conjonctivales.

3. Seule la voie générale est de quelque efficacité dans les affections du pôle postérieur, celui-ci n'étant pas atteint par un traitement local.

4. La Pénicilline doit être employée très rapidement autant que possible dans les six premières heures, en tout cas dans les douze premières ; les résultats expérimentaux après 24 heures sont rares et presque toujours décevants.

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE. — RÉSULTATS

I. — *Présentation*

Flacons de 100.000 et 200.000 U. O. bouchés avec un bouchon de caoutchouc à travers lequel on peut injecter la quantité de sérum salé nécessaire pour obtenir la concentration voulue et à travers lequel on aspire la solution de Pénicilline. Ces flacons contiennent la Pénicilline sous forme de poudre orangée foncée.

II. — *Mode d'emploi. — Posologie*

1. *Collyre :*

A la Clinique Ophtalmologique de Montpellier, on emploie des solutions à 5.000 U. O. par centimètre cube de sérum salé isotonique. Nous instillons toutes les 3 heures de jour et de nuit une quantité suffisante de solution pour permettre au malade, en gardant la tête renversée, de faire baigner son œil pendant 2 à 3 minutes.

2. *Pommades :*

La formule suivante a été préconisée par DUBOIS POULSEN :

Vaseline.	25 %
Cold cream.	75 %
Pénicilline 250 à 500 U. O. par gramme.	

Nous n'avons pas l'expérience de ces applications dont l'action a été fort discutée.

3. *Injection sous-conjonctivale :*

Nous avons fait des injections de 5.000 U. O. à 7.000 U. O. diluées dans un centimètre cube de sérum salé isotonique. Il est préférable d'ajouter la solution de novocaïne à 2 % pour éliminer la douleur qu'elle provoque.

4. *Injection intracamerienne.*

On prélève 0 cc. 4 d'humeur aqueuse ; on injecte dans la chambre antérieure la même quantité d'une solution contenant de 500 à 1.000 U. O. par cc. Nous n'avons jamais employé cette voie, car il nous paraît inutile de faire courir un risque supplémentaire au malade d'autant plus que lorsque la chambre antérieure contient du pus, celui-ci est toujours stérile. Les autres modes d'application locale ont d'ailleurs toujours donné d'excellents résultats.

5. *Injectiôns intraveineuses et intramusculaires :*

Même posologie qu'en médecine générale.

6. *Voie orale :*

LEINFELDER et PAUL rapportent dans le *Journal de l'Association Médicale Américaine*, de mai 1946, 15 cas de succès dans diverses affections par administration buccale de tablettes de Pénicilline combinée avec du dihydroxyaminocétate d'alumine, à raison de 20.000 U. O. par heure jusqu'à 200.000 U. O. par jour. Mais la pénétration du produit jusqu'à l'œil est par cette voie trop incertaine pour être couramment appliquée.

III. — Résultats et observations cliniques

A la Clinique Ophtalmologique de Montpellier nous n'avons appliqué la Pénicillothérapie que dans les cas graves laissant les infections bénignes au traitement habituel par suite de la rareté du produit. Cependant pour être complet, nous donnons les résultats publiés dans les diverses affections.

1. — Affection des paupières :

a) *Blépharites* : On a employé des pommades à 500 U. O. par gramme. Sur 46 cas de blépharite à staphylocoque, FLOREY et FLOREY rapportent les résultats suivants :

37 guérisons.

7 améliorations, mais abandon du traitement.

2 sans résultat après 15 jours.

Sur ces cas, 10 rechutes le premier mois, mais la reprise du traitement juggle l'infection.

MANN rapporte 36 guérisons, 11 améliorations et 1 cas sans amélioration sur 47 malades.

b) *Orgelets* : DUBOIS-POULSEN a publié 3 cas de guérison après injection autour de l'orgelet d'une solution de Pénicilline additionnée de novocaïne à 2 %.

2. — Affections de la conjonctive :

a) *Conjonctives aiguës* : ABRAHAM, dès 1941, FLOREY et FLOREY, en 1943, BELLOWES, CRAWFORD et KING, CASHELL, MILNER, PALIN, en 1944, rapportent de nombreux cas de guérison de conjonctivites dûs au staphylocoque doré, au streptocoque, au bacille de WEEKS, par des solutions de Pénicilline titrant de 200 à 2.500 U. O. par centimètre cube.

b) *Conjonctivites subaiguës* : sur 19 cas dûs au staphylocoque doré FLOREY et FLOREY ne rapportent qu'un échec. Le

temps nécessaire pour obtenir la guérison est de 15 jours avec une pénicilline titrant de 600 à 800 U. O. par centimètre cube. BELLOWS obtient 6 guérisons en 6 à 8 jours. Les conjonctivites à diplobacille de MORAX ne paraissent pas influencées.

c) *Conjonctivite gonococcique du nouveau-né.* — La première application a été faite par FLOREY et FLOREY, en 1943 : sur 5 cas traités, 5 guérisons sont obtenues en une semaine par instillations d'une solution de 600 à 800 U. O. par centimètre cube. SORSBY traite 85 cas d'ophtalmie du nouveau-né et obtient de nombreux succès. AUBRY rapporte dans sa thèse, inspirée par DUBOIS-POULSEN, 10 guérisons en 5 jours sur 10 cas traités, soit par instillations soit par injections sous-conjonctivales. La perfection de la prophylaxie par la méthode de CRÉDÉ raréfie l'ophtalmie gonococcique du nouveau-né. Aussi ne pouvons-nous rapporter qu'un seul cas original.

OBSERVATION I

B. A..., 14 jours.

Le nouveau-né est envoyé, le 1er décembre 1945, par la Maternité de Montpellier. 3 jours après sa naissance, il a présenté un écoulement muco-purulent avec œdème palpéral. On institue alors un traitement sulfamide par voie buccale : 0 gr. 50 par jour, pendant 7 jours. L'écoulement disparaît, mais reparait dès cessation du traitement. On reprend celui-ci à raison de 1 gramme par jour. L'état local ne s'améliore pas, le petit malade est adressé au Service d'Ophtalmologie.

A l'examen, on note des paupières très œdématiées et violacées ; une sécrétion épaisse, jaune verdâtre, abondante ; un chémosis intense, saignant facilement. La cornée est un peu trouble, surtout à droite. On institue le traitement suivant :

Le 1er décembre 1945 : 5.000 U. O. en injections sous-conjonctivales dans chaque œil.

2 déc. 1945 : 5.000 U. O. + 1 gr. de Sulfamide *per os*.

3 déc. 1945 : 5.000 U. O. + 0 gr. 50 de Sulfamide *per os*.

L'état local est amélioré, les sécrétions sont taries. On note la disparition du chémosis et de l'œdème palpébral et la régression du trouble cornéen.

L'enfant sort guéri, le 6 décembre 1945, 5 jours après son admission.

Nous avons donc dans cette observation l'exemple typique d'une conjonctivite gonococcique ne réagissant pas au traitement sulfamidé et qui se trouve guérie, par la Pénicillothérapie.

3. — Affections de la cornée :

C'est dans les kératites et les kératites à hypopyon surtout que les cas de guérison les plus spectaculaires ont été publiés. Nous présentons ici deux cas d'ulcère de la cornée, 6 cas d'ulcère à hypopyon et 2 cas d'ulcère avec perforation, traités à la Clinique Ophthalmologique de Montpellier.

OBSERVATION II.

Ulçère simple de la cornée

De S... E..., 59 ans.

Le malade entre dans le service, le 8 février 1946, pour larmoiement et douleurs oculaires persistant depuis cinq jours.

A l'examen on note à droite une rougeur diffuse de la conjonctive. Larmoiement, photophobie. On note la présence de deux ulcérations sur la cornée : l'une marginale avec bulle cornéenne à 3 heures, l'autre longitudinale au-dessus de la pupille : les deux prennent le bleu de méthylène. Il n'y a pas de trouble cornéen, pas d'hypopyon. Les voies lacrymales sont perméables.

VOD = 1/10 avec correction 4/10.

VOG = 2/10 avec correction 9/10.

On institue un traitement local par instillation de solution de Pénicilline à 5.000 U. O. par cc., toutes les 3 heures.

L'ulcère persiste trois jours. Au bout du quatrième, il prend très peu le bleu de méthylène.

Le 8 mars 1946, on note un leucome discret ne prenant pas le bleu.

Le 13 mars 1946, le malade sort guéri avec :

VOD = $(180^\circ + 0,50) + 2 = 5/10$.

VOG = $(180^\circ + 1) + 2 = 9/10$.

OBSERVATION III

A. P..., 17 ans.

Le malade entre le 12 mars 1946, pour brûlure de la cornée due à un acide qu'il ne peut préciser.

On note un ulcère de la cornée sans hypopyon, à 6 heures, prenant le bleu de méthylène. Des lambeaux de conjonctive se sont détachées. Il n'y a pas de trouble de la vision.

On institue le traitement par instillations de Pénicilline à 5.000 U.O. par cc. toutes les trois heures.

Le 13 mars, la cornée ne prend plus le bleu de méthylène.

Le 18 mars, le malade sort totalement guéri.

OBSERVATION IV

Ulcère de la cornée à hypopyon

B... E..., 42 ans, bûcheron.

Le malade entre dans le service le 6 février 1946. En travaillant dans une cave, il ressent une douleur brutale puis de la photophobie et a la sensation de corps étranger.

Jusqu'au 3 février, il ne prend pas de soins.

Le 3 au soir, il est examiné par son médecin qui constate un ulcère de la cornée droite, pratique l'extraction d'un éclat de bois et lui fait instiller du bleu de méthylène.

Les douleurs oculaires et orbitaires persistent, ainsi que la photophobie et le larmolement. Le malade entre alors, le 6 février, dans le service.

On constate un ulcère important, à 9 heures, prenant le bleu de méthylène, de 5 millimètres de diamètre, une injection péri-kératique intense, la présence d'hypopyon. Le malade compte les doigts à un mètre cinquante à droite.

On institue la Pénicillothérapie locale par instillation toute les trois heures d'une solution à 5.000 U. O. que le malade conserve 2 à 3 minutes sur la cornée en maintenant la tête inclinée en arrière.

Le 11 février 1946, après instillation de 90.000 U. O., l'hypopyon a totalement disparu. L'ulcère est cicatrisé. La cornée ne prend plus le bleu.

Le 20 février, il ne reste qu'un petit leucome, la vision est passée à droite, de la vision des doigts à 7/10.

OBSERVATION V

S..., veuve F..., 71 ans.

La malade a constaté une baisse importante de la vision depuis un an. Depuis octobre 1945, toute activité lui est impossible.

Début février, elle a présenté un traumatisme de l'œil gauche dû à un morceau de bois qui a provoqué une conjonctivite importante. Depuis une semaine a apparu un ulcère à hypopyon qui a nécessité son hospitalisation le 12 février 1946.

On note à gauche un ulcère à hypopyon ayant débuté vers la partie interne de la cornée dont le bourrelet de progression envahit toute la surface cornéenne.

Le 14 février, on pratique l'ablation du sac lacrymal et l'on instille toutes les trois heures une solution de Pénicilline à 5.000 U. O. par cc.

Le 18 février 1946, on note un léger éclaircissement de la partie supéro-externe de la cornée qui ne s'accroîtra d'ailleurs pas.

Le 13 mars 1946, la malade est guérie, mais il persiste un énorme leucome. Par ailleurs, on note une cataracte bilatérale ne laissant que la vision quantitative.

OBSERVATION VI

B... Veuve P..., 74 ans.

La malade hospitalisée à l'hospice des vieillards est envoyée dans le service le 26 février 1946 pour douleurs oculaires et orbitaires durant depuis 4 jours.

On note un ulcère cornéen avec énorme hypopyon, à 5 heures, une injection périkeratique intense. Il n'est pas possible de faire préciser l'état de la vision, probablement quantitative.

On institue le traitement habituel par instillations toutes les trois heures.

Le 27 février, il n'y a pas encore d'amélioration importante.

Le 1^{er} mars, légère amélioration.

Le 8 mars, on constate la disparition de tous les signes infectieux, il n'y a plus d'hypopyon, mais on note un leucome résiduel occupant la totalité de la moitié inférieure de la cornée.

OBSERVATION VII

C., E..., 38 ans.

L'affection a débuté le premier mars par du larmolement, de

la photophobie, une sensation de cuisson. Le malade entre le 8 mars dans le service.

On constate dans la région paracentrale de la cornée droite une ulcération avec trouble diffus de la cornée, un début d'hypopyon.

La Pénicilline est instillée selon le mode habituel.

Le 12 mars, le globe est encore rouge, mais l'ulcère se cicatrise.

OBSERVATION VIII

C... H..., 29 ans.

Au cours de son travail, le 19 avril 1946, le malade reçoit un éclat de pierre dans l'œil gauche. Il arrête son travail deux heures après l'accident.

Le 22, il se fait examiner, à Millau et le 23, on l'hospitalise dans le service.

On note, à gauche, de la photophobie, du larmolement, une conjonctivite intense et des signes d'iritis : la pupille est en myosis.

La cornée est uniformément trouble et présente à sa partie centrale une large ulcération prenant partiellement le bleu, avec un petit bourrelet de progression vers en haut et en dehors. La cornée est ovalaire à grand axe horizontal. Au fond de la chambre antérieure se trouve un dépôt purulent. Le malade du côté gauche compte les doigts à 25 centimètres. Du côté droit $V = 1$

Le 23 avril, le traitement habituel par instillation est entrepris.

Le 30 avril, l'hypopyon a disparu, l'ulcère ne prend plus le bleu.

Le malade sort guéri le 9 mai.

OBSERVATION IX

Ulçère avec perforation de la cornée

B. T..., 62 ans, retraité.

Le malade, monophthalme, présente depuis cinq jours des douleurs et de la rougeur de l'œil gauche.

Il entre dans le service le 27 février 1946.

On note un énorme ulcère de la cornée dans la région paracentrale avec un important hypopyon. Sa vision est nulle.

Une heure plus tard, à un nouvel examen, on constate une perforation de la cornée. On administre au malade 6 grammes de

sulfamides *per os*, 200.000 U. O. de Pénicilline intra-musculaire, les instillations et une injection sous-conjonctivale.

Le 28 février, l'hypopyon persiste, la perforation occupe l'hémi-cornée inférieure. Les douleurs oculaires sont toujours très intenses.

Le 2 mars, l'hypopyon a diminué, les douleurs ont disparu.

Le 5 mars, l'hypopyon a disparu. Il reste un énorme leucome.

Le 12 mars, le malade sort avec une vision quantitative.

OBSERVATION XI

G. I., 41 ans.

Le malade entre dans le service, le 27 mars 1946. Il y a trois ans, après une forte émotion, le malade constatait, dit-il, une baisse importante de la vision de l'œil gauche. Depuis, il a l'impression d'un nuage opaque devant cet œil. Le champ visuel était conservé sauf au centre où la vision était nettement troublée. Il y a 10 jours, l'œil gauche rougit subitement avec larmoiement important. La vue baisse davantage. Le malade entre dans le service le 27 mars. On note à l'examen une ulcération centrale de la cornée, profonde, faisant communiquer la chambre antérieure avec l'extérieur. L'iris est accolé sous la cornée faisant disparaître la chambre antérieure. VOG = 2/50 VOD = 1/10.

Le 6 avril, tous les signes ont disparu, la vision à gauche est de 3/10.

Les résultats que nous avons obtenus avec nos malades atteints d'ulcères de cornée et d'ulcères à hypopyon concordent donc avec ceux publiés par tous les auteurs. La Pénicilline constitue l'arme la plus rapide et la plus décisive.

4. — *Kérato-conjonctivites :*

A. — *Kérato-conjonctivite phlycténulaire*

On a observé avec surprise les effets de la Pénicilline sur la kérato-conjonctivite phlycténulaire. La Pénicilline n'ayant aucune action sur le bacille de Koch, comment agit-elle sur cette affection ? La pathogénie de cette maladie est évidemment mal connue. Peut-être ne s'agit-il que d'une affection allergique ? Peut-être ne s'agit-il que d'une baisse des réac-

tions de défense de l'organisme permettant la pullulation de germes surajoutés. La Pénicilline n'agirait alors que sur ceux-ci. DUBOIS-POULSEN rapporte 5 succès chez des enfants de 15 mois, 5 ans, 14 ans et chez un adulte de 23 ans. Nous n'avons pas d'observation personnelle à présenter, car nous n'avons pu utiliser une médication aussi rare et aussi précieuse pour les affections bénignes.

B. — *Trachome.*

L'action de la Pénicilline sur le trachome est fort discutée. MILNER et BELLOWS rapportent des cas d'amélioration, cependant que KEYES n'aurait obtenu aucun résultat dans un cas traité toutes les deux heures pendant 9 jours par instillation à 1.000 U. O. par cc. DARIUS, aux Etats-Unis, a traité 12 cas de trachome aux différents stades. Il emploie un collyre à 500 U. O. par cc. qu'il instille toutes les 3 heures pendant la journée. Au bout de 24 à 48 heures, il aurait constaté une diminution de photophobie. Le troisième jour, la vision serait améliorée, de plus l'hyperémie conjonctivale aurait diminué ainsi que les granulations. Le septième jour, le pannus commencerait à disparaître accompagné par l'opacification de la cornée.

A la Clinique Ophthalmologique de Montpellier, on a suivi deux cas de trachome en évolution, chez une femme et son fils.

OBSERVATION XII

Mme L... J..., 40 ans.

Depuis 10 ans la malade est soignée pour trachome par brosse et collyres. Elle présente depuis un mois une récurrence de son affection et entre dans le service le 30 avril 1946, en même temps

que son fils atteint de la même affection.

Examen : VOD = 1/20 VOG = 1/10.

A l'œil droit, on note du trichiasis de la paupière supérieure, du pannus atteignant le centre de la cornée, deux granulations limbiques. La conjonctive bulbaire présente une pigmentation brunâtre. On est en présence d'un trachome conjonctival cicatriciel.

A l'œil gauche, le pannus et le trichiasis sont très légers. A la lampe-à-fente, on note à droite, 4 granulations limbiques, du pannus avec des vaisseaux verticaux atteignant le centre cornéen. A gauche, une opacité cornéenne périphérique légère, prédominante dans le secteur nasal.

Du 1er au 14 mai 1946, on pratique une injection quotidienne bilatérale de 5.000 unités de Pénicilline. L'injection est douloureuse. On constate une disparition des phénomènes infectieux surajoutés, mais le pannus et l'acuité visuelle sont inchangés.

Devant le peu d'effet de la Pénicilliothérapie sur l'évolution proprement dite du trachome, on entreprend le traitement classique à l'aide d'injections sous-conjonctivales de soluseptazine, le 15 mai 1946.

OBSERVATION XIII

A..., 18 ans, ouvrier agricole.

Le malade a été traité pour trachome par des brossages et des collyres depuis l'âge de six ans, en même temps que sa mère qui a fait l'objet de l'observation précédente.

Le 30 avril 1946, à son entrée dans le service, on note une acuité visuelle de 1/50 à droite, de 3/50 à gauche.

A droite, les paupières sont normales, mais il y a un pannus supérieur très accentué et un vaste leucome central ; sous la conjonctive tarsienne, de grosses granulations s'écrasent à la pression.

A gauche, les paupières sont aussi normales, mais un pannus supérieur intense atteint le centre de la cornée. Sous la conjonctive tarsienne, on note de très nombreuses granulations s'écrasant à la pression.

Biomicroscopie : œil droit : pannus avec vaisseaux verticaux, leucome central, œil gauche : pannus crassus surtout dans le secteur cornéen supéro-externe. On note la présence d'ocelles limbiques, de granulations et de cicatrices étoilées conjonctivales.

Le 2 mai 1946, on met en œuvre la pénicilliothérapie par injection de 5.000 U. O. sous chaque paupière quotidienne. Les phé-

nomènes subjectifs sont légèrement influencés, mais les signes objectifs et la vision ne reçoivent aucune amélioration, aussi cesse-t-on le traitement, le 13 mai, pour entreprendre les injections sous-conjonctivales de Soluseptazine bi-hebdomadaires.

La Pénicilline leur a été administrée en injections sous-conjonctivales. Les résultats ne nous permettent pas d'être aussi optimistes que DARIUS qui avoue d'ailleurs dans son article ne pas obtenir de meilleurs résultats que par le traitement sulfamidé.

Chez ces deux malades, il a eu une amélioration notable dans les trois premiers jours de traitement, que nous avons attribuée à l'action de la Pénicilline sur les infections secondaires, mais aucune action sur l'évolution de leur mal, si bien que l'on a dû entreprendre un traitement par la Soluseptazine sous-conjonctivale qui donne en général un excellent effet. SEDAN, au Congrès de la Société Française d'Ophthalmologie, avait fait part de résultats semblables.

5. — Affections du tractus uvéal.

Autant le succès est habituel dans le traitement du segment antérieur, il est rare et incertain dans le traitement des affections du tractus uvéal.

Dans les publications étrangères de 1944 et de 1945, nous n'avons relevé qu'un cas favorable, celui d'une choroïdite gonococcique traitée par GOLDBERG, avec 160.000 U. O. quotidiennes intramusculaires pendant trois jours. Le même auteur publie, d'autre par, 5 cas de choroïdite tuberculeuse où il n'a obtenu aucune amélioration. BERENS publie un cas de choroïdite et un cas d'irido-cyclite, SOMERVILLE-LARGE, un cas d'irido-cyclite tous négatifs. DUBOIS-POULSEN rapporte des résultats semblables en France. Cependant RENARD et BEAUVIEUX ont obtenu chacun une guérison dans deux cas d'ophtalmie sympathique.

M. le Professeur DÉJEAN, Mlle GUYON et P. LAPORTE ont rapporté à la Société d'Ophtalmologie du Midi trois cas de choroïdites aiguës évolutives traitées avec succès par la Pénicilline.

Nous rapportons ici le cas d'une choroïdite aiguë métastatique chez qui le succès fut particulièrement remarquable.

OBSERVATION XIV

(Observation publiée par M. le Professeur DÉJEAN, Mlle GUYON et M. LAPORTE, à la Société d'Ophtalmologie du Midi.

M. B., adjudant-chef.

A la suite d'une injection sous-cutanée de cacodylate de Soude se déclare un abcès de la région fessière gauche. L'abcès est incisé sous anesthésie locale, le 6 octobre 1945, dans le Service du Professeur ROUX. Trois jours après, le 9 octobre 1945, le malade, au réveil ressent un voile devant son œil gauche, qui persiste les jours suivants avec mydriase et abolition des réflexes pupillaires. La température s'élève à 37°9.

Le 10 au matin, le malade présente un œdème palpébral gauche avec chémosis qui devient ensuite bilatéral.

Le 10 au soir, au cours d'un examen ophtalmologique, on constate : A droite, la présence d'un œdème palpébral prédominant à la paupière supérieure permettant cependant l'ouverture spontanée de la fente palpébrale, chémosis léger, la pupille est normale, le réflexe photo-moteur existe, le fond d'œil est normal. A gauche : gros œdème palpébral important, chémosis. Le globe est dur au palper. Pupille en mydriase avec aréflexie totale. Le fond d'œil est invisible en raison d'un trouble des milieux. La vision est nulle.

Par ailleurs, le malade n'accuse ni céphalée, ni douleur à la pression des nerfs sus et sous-orbitaires.

Traitement : Pilocarpine.

Le 11 octobre 1945. Le malade entre dans le service. Pas de changement dans le tableau clinique.

Tension oculaire à droite : 18 mmHg.

— à gauche : 28 mmHg.

Température : 37°9.

Traitement local : éserine.

Traitement général : iodo-thiazomide *per os*.

Le 12, état local stationnaire. Le fond d'œil est éclairable, mais non visible en raison du trouble du vitré.

Etat général : clocher thermique vespéral : 38°7.

Intolérance digestive aux sulfamides. Il est à noter qu'au début de l'évolution de son abcès fessier le malade a reçu du néococcy mal toléré également.

Le 13 : Un examen Oto-Rhino-Laryngologique est négatif.

Le 15 : On remplace la thiazomide par le Septoplax : le malade absorbe 10 grammes. L'état local s'améliore : diminution de l'œdème, augmentation de la vision, mais l'état général s'aggrave du fait d'une oligurie avec albuminurie à 1 gramme 50, l'azotémie est à 3 grammes. On suspend le traitement sulfamidé.

Le 16 : aggravation des symptômes oculaires gauches, ainsi que de l'état général. Clocher thermique à 39°, malade prostré, faciès de grand intoxiqué.

Le 17 : on institue un traitement par la Pénicilline aux doses suivantes :

Pénicilline intraveineuse : 20.000 U. O.

— intramusculaire : 20.000 U. O. toutes les 4 heures.

Injection sous-conjonctivale de 7.000 U. O. de Pénicilline adichionnée de Novocaïne. Sérum glucosé intraveineux : 500 cc.

Le 18 : le début du traitement à la Pénicilline coïncide avec de forts clochers thermiques vespéraux : 39° le 17.

39°4, le 18.

Etat local amélioré, l'œdème palpébral et le chémosis diminuent. La pupille est irrégulière et en forte mydriase, malgré les myotiques ; les milieux sont plus clairs et le fond d'œil quoique encore flou est visible. Il ne paraît pas exister de lésion en foyer. On continue la Pénicilline intraveineuse, intramusculaire, sous-conjonctivale. Sérum glucosé.

Le 19 : amélioration de l'état local et général. Disparition du chémosis, chambre antérieure claire, pupille régulière, mais encore dilatée, fond d'œil visible. Diurèse normale:

Traitement : Pénicilline intramusculaire : 10.000 U. O.

— intraveineuse : 10.000 U. O.

3^{me} injection sous-conjonctivale : 7.000 U. O.

Le 22 octobre 1945, on note une très grosse amélioration :

A gauche : Toute réaction locale a disparu ; le tonus est normal ; la mydriase cède légèrement aux myotiques. La vision s'améliore nettement, le malade distingue les doigts à plus de trois mètres.

A droite : l'œil est absolument normal ; ni œdème, ni chémosis, l'état général est amélioré.

Diurèse, 3.000 cc. Azotémie = 0 gr. 70.

Le 27 octobre 1945, l'état général est parfait, le malade s'alimente et peut quitter le lit. Localement, l'aspect de l'œil gauche est normal exception faite d'une mydriase persistante. Fond d'œil:

léger trouble du vitré, mais la pupille et les vaisseaux sont visibles. On note le long de la temporale supérieure et près de la papille un semis de points blancs brillants, le flou du vitré ne permet pas une description plus exacte. On distingue quelques taches hémorragiques, dans le reste de la rétine. Le malade accuse une amélioration de sa vision.

Le 29 octobre, le fond d'œil gauche est parfaitement visible, le vitré est clair et permet une description plus précise des lésions : on note la teinte lavée, blanchâtre de la totalité de la rétine avec persistance d'un certain degré d'œdème dans lequel disparaissent par endroit les petits vaisseaux pour reparaitre plus loin.

Les veines ont un calibre irrégulier avec des coudes anormaux surtout au niveau de la papille. Près de la veine temporale supérieure en haut et en dehors de la papille, semis d'exsudats arrondis. L'artère temporale inférieure est coudée avec des étranglements et des parties dilatées. Les veines sont élargies et tortueuses. Le malade sort du service.

Le 6 novembre 1945, le malade revient en consultation. Il existe une mydriase persistante de l'œil gauche, mais on constate une récupération de l'acuité visuelle : VOG = 2/10.

Le malade est revu le 30 novembre 1945, son acuité visuelle à gauche est de 6/10. Le fond d'œil est redevenu normal.

Chez ce malade voué à la panophtalmie et à l'énucléation sans la Pénicillothérapie, les sulfamides seules s'étaient avérées efficaces. Bien que l'action de la Pénicilline sur la choroïde soit classiquement très faible, nous l'avons utilisée. Nous avons employé trois voies : intraveineuse pour essayer d'avoir une action rapide, intramusculaire pour prolonger l'imprégnation et renforcer son effet, sous-conjonctivale pour enrichir la concentration locale. La guérison est obtenue, avec récupération de 6/10 en un mois.

Cette observation est extrêmement intéressante non seulement par sa rareté, mais aussi parce qu'elle nous ouvre des horizons nouveaux sur le traitement et la guérison possible de la choroïdite métastatique.

Résumons ici les résultats que nous avons obtenus. Comme l'indiquent les nombreuses observations de kératites à hypopyon publiées plus haut, les affections du segment antérieur de l'œil traitées par de simples instillations, toutes les trois heures de solution de Pénicilline à 5.000 U. O. guérissent en général vite et bien ; dans les cas plus graves et où l'instillation fréquente est impossible il faut recourir aux injections sous-conjonctivales.

Dans le trachome, seule infection rebelle à la Pénicilline, nous pensons qu'il faut abandonner, en l'état actuel, la Pénicillothérapie, bien que les auteurs américains prétendent obtenir des guérisons par instillations. La Sulfamidothérapie nous paraît beaucoup plus efficace.

Dans les affections, enfin, du tractus uvéal, malgré de nombreux déboires, notre observation permet d'affirmer que, dans certains cas de choroïdite très grave, la guérison est possible à condition de mettre en œuvre la Pénicilline par toutes les voies.

CONCLUSIONS

Les observations et les divers travaux que nous avons relatés nous permettent de préciser les indications, le mode d'emploi et avantages qu'on peut retirer de la Pénicillothérapie oculaire.

1° La Pénicilline est le meilleur agent de chimiothérapie anti-infectieuse et en particulier antistaphylococcique.

2° La Pénicilline pénètre dans le globe oculaire par les diverses voies générales ou locales, cependant les instillations-bains cornéens conviennent aux lésions infectieuses externes, l'injection sous-conjonctivale à la saturation pendant plusieurs heures de la cornée, de l'iris et du corps ciliaire, la voie générale aux affections du pôle postérieur, choroïdiennes et rétiniennes.

3° La Pénicilline doit être employée à des concentrations de l'ordre de 5.000 U. O. par cc. de sérum salé isotonique en collyre comme en injection sous-conjonctivale. Au-dessus elle est douloureuse injectée dans la conjonctive et peut provoquer, en instillation, des lésions desquamatives de la cornée. Par voie générale, il faut suivre la posologie des affections médico-chirurgicales.

4° Les meilleurs résultats et les plus constants sont obtenus dans les conjonctivites, les kératites et les kératites à hypopyon surtout.

5° Les affections du tractus uveal sont beaucoup plus rebelles à son action, nous avons relaté un cas de guérison, mais ils sont rares.

6. Les accidents et les incidents sont exceptionnels.

Nous possédons donc avec la pénicillothérapie oculaire une arme nouvelle et admirablement efficace dans la lutte contre les infections de l'œil.

La nouvelle voie ouverte par la découverte de FLEMING est pleine de promesses et déjà de nouveaux produits voient le jour dans les ballons des laboratoires : tels la gramicidine, la tyrothricine et dans un laboratoire de Montpellier la clytocybine de HOLLANDE qui paraît active contre le bacille de KOCH.

Ainsi la mycothérapie sœur cadette de la chimiothérapie fait preuve d'un pouvoir antiseptique nettement supérieur à celui de son aînée et de tous les produits connus jusqu'à ce jour et nous ne connaissons encore, semble-t-il, qu'une partie de sa puissance curatrice.

BIBLIOGRAPHIE

- ATKINSON. — Interstitial keratitis treated with subconjunctival injections of penicillin. *Arch. of Ophthalmology*. Sept. 1945.
- AUBRY Pierre. — Traitement de la conjonctivite gonococcique du nouveau-né. *Thèse, Paris* 1946, N° 147.
- BELLOWS. — Chemotherapy in ophthalmology. *Arch. Oph. Chicago*. Juin 1943. T. XXIX, p. 888-903.
- BELLOWS. — Pénicillothérapie dans les infections oculaires. *Am. J. Of. Opht*, 37 nov. 1944, p. 1206.
- BELLOWS, J.-C. GUTMANN. — Application of wetting agents in ophthalmology with particular references to sulfamides compounds. *Arch. Opht. Chicago*. Sept. 1943. T. XXX, p. 335-357.
- CASHELL. . . Treatment of ocular infections with Penicillin. *British Medical Journal*, 25 mars 1944. T 1, p. 420-421.
- GRAWFORD et KING. — Value of Penicillin in treatment of superficial infections of eyes and lid margins. *British Journal of Opht*. Août 1944. T. XXIII, p. 373.
- DÉJEAN Ch., P. GUYON, P. LAPORTE. — Sur 3 cas de choroïdites aiguës évolutives traitées par la Pénicilline. *Société d'Ophthalmologie du Midi*, janvier 1946.
- DARIUS. — Penicillin, treatment of trachoma : a preliminary report. *A. J. of Opht.*, 1945, 28 sept., p. 1007-1009.
- DUBOIS-POULSEN. — La Pénicilline en ophtalmologie. *Annales d'Oculistique*. T. 178, N° 3, mars 1945, p. 81-110.
- DUBOIS-POULSEN. — La Pénicilline en Ophtalmologie. *Annales d'Oculistique*, T. 178, N° 12, décembre 1945, p. 533-555.
- DUBOIS-POULSEN. — La Pénicilline en Ophtalmologie in Martin. Sureau. Nitti-Berrod : La Pénicilline et ses applications cliniques *Editions Médicales Flammarion. Collection de l'Institut Pasteur*, 1945.

- DUFFIN-SMITH. — Penicillin Acid. An optically active Acid. from Penicillin. *Nature, London*, 27 févr. 1943, T. CCI, p. 257.
- GOLDBERG. — Gonorrheal choroiditis treated with Penicillin. *Arch. Ophth. Chicago*, 1945, 33 (May), p. 406.
- KEYES. — Penicillin in Ophthalmology. *J. A. M. A.*, 1944 N° 10, T. TCXXV, p. 610-615.
- LEINFELDER et PAUL. — Oral penicillin in ocular inflammations. *A. J. of Ophth.* Vol. 29, N° 4, avril 1946, p. 450-451.
- LÉOPOLD et LAMOTTE. — Penetration of Penicillin into the rabbit's eye with normal, inflamed and abraded cornea. *A. M. I. A.*, 1945, 28, p. 1377-1379.
- MILNER J.-G. — Penicillin in Ophthalmology. *Brit. Med. Journ.*, 1944, T. II, p. 175-178.
- MOREL, FRANÇOIS, COLLIER. — Résultats de la pénicillothérapie appliquée à 11 cas d'affections oculaires. *Société de Médecine du Nord*, 20 nov. 1946, in *Presse Médicale*, N° 4, 26 janvier 1946, p. 58.
- MOREL-COLLIER. — Pénicillothérapie appliquée à 4 cas d'affections oculaires graves. *Soc. de Méd. du Nord*, in *Presse Médicale* 1946, N° 17, p. 241.
- NEELY et GROSS. — Lamelles de Pénicilline dans les états oculaires. *The Lancet, Londres*, 1945, N° 3, 20 janvier 1945, p. 85-87.
- RYCROFT. — Subconjunctival penicillin and intraocular infections. *Brit. Journ. of Ophth.*, 1945, 29 (oct.), p. 501-511.
- ROBSON J.-M. — Experimental Corneal Ulcus. *Brit Journ. Ophth.*, 25 janvier 1944, T. XXVIII, p. 15.
- ROBSON et SCOTT. — Effet of certain chemotherapeutic agents on experimental eye lesions produced by staphylococcus aureus. *Nature, London* 23 mai 1942, T. CXLIX, p. 581-582.
- ROBSON et SCOTT. — The production and treatment of experimental pneumococcal hypopyon ulcer in the rabbit. *Brit J. Exper. Path.* Avril 1943, T. XXIV, p. 50-56.
- ROBSON et SCOTT. — Local chemotherapy in experimental lesions of the eye produced by Staphylococcus aureus. *Lancet*, 23 janvier 1943. T. I, p. 100-103.
- SALLMAN. — Pénicilline et Sulfadiazine dans le traitement des affections oculaires expérimentales à staphylocoques dorés et à clostridium Welchii. *Arch. Ophth. Chicago*, janvier 1944, T. XXXI, p. 54-63.
- SALLMAN. — Penetration of Penicillin. *Arch. of Ophth.* 1945, 34, Septembre.
- SALLMAN et DUNNINGTON. — Penicillin of Ophthalmology. *Arch. of Ophth.*, 32, N° 353, nov. 1944, T. I, p. 2.

- SALLMAN et MEYER. — Penetration of penicillin into the eye. *Arch. Opht. New-York*, janvier 1944, T. XXXI, p. 1-7.
- SANDERS. — Treatment of perforating corneal Wound with Penicillin and Sulfadiazine. *J. A. M. A.*, 1944, T. CXXVII, p. 396.
- SLOANE. — Orbital cellulitis. *J. A. M. A.*, 1944, T. CXXVI, p. 164-166.
- SORSBY. — Penicillin in ophtalmology : and interim review. *Brith. Jour. of Opht.*, 1945, 29 (oct), N° 10, p. 685-690.
- STRUBBLE et BELLOWS. — Studies of the distribution of Penicillin in the eye and its clinical application. *J. A. M. A.*, 8 juillet 1944. T. CXXV. N° 10, p. 685-690.
- TOWN et HUNT. — Penicillin in the aqueous humor. *Amer. Journ. of Opht. Vol. 29*, N° 2, février 1946, p. 171-175.
- TOWN, FRISBEE and WISBA. — Penicillin control of ocular infection. *Amer. Journ. of Opht. Vol. 29*, N° 3, mars 1946, p. 341-345.
- WRIGHT. — Application locale à l'œil d'une solution de Pénicilline. *Brit. Journ. of Opht. Londres*, 28, N° 11, nov. 1944, p. 574-575.
- WRIGHT. — Penetration of Penicillin into the eye. *Air Surgeon's Bulletin. Vol. I*, N° 4, avril 1944, p. 24.
- WRIGHT. — Penetration of Penicillin into the eye. *Brit. Journ. of Opht. N° 8*, août 1945, p. 389.
-

TABLE DES MATIERES

Introduction.	9
-----------------------	---

CHAPITRE PREMIER

La Pénicilline

Historique	11
Origine.	14

CHAPITRE II

Etude Expérimentale de l'Action de la Pénicilline sur l'Appareil Oculaire.	19
---	----

CHAPITRE III

Etude clinique. Résultats.	31
Conclusions.	47
Bibliographie.	49

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la thèse ayant pour titre :

Contribution à la pénicillothérapie oculaire.

Je pense que la Faculté
peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 1^{er} juillet 1946

Le Professeur,
DEJEAN.

Vu :

Montpellier, le 3 juillet 1946

P. le Doyen,
Le Professeur délégué,
TURCHINI.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 4 juillet 1946

Pour le Recteur,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université
G. MORIN.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.
